



Entwicklung antiviraler Medikamente gegen RSV

Judith Aberle

Vor 50 Jahren wurde mit der Zulassung von Amantadin als erstes antivirales Medikament zur Therapie der Influenza der Beweis erbracht, dass Virusinfektionen spezifisch behandelbar sind. Mittlerweile sind mehr als 50 unterschiedliche Wirkstoffe für die Therapie von Infektionen mit HIV, Hepatitis- und Herpesviren im klinischen Einsatz, und zahlreiche neue Therapien stehen vor der Zulassung. Die meisten von ihnen hemmen die Virusreplikation oder den Zusammenbau neugebildeter Viren, andere verhindern, dass das Virus überhaupt in die Zelle eindringt oder am Ende des Vermehrungszyklus freigesetzt wird. In absehbarer Zeit könnten auch gegen bisher nicht behandelbare Virusinfektionen neue Medikamente zur Verfügung stehen. Wie Forscher im New England Journal of Medicine berichten, wurde ein Medikament zur Behandlung von Atemwegsinfektionen mit Respiratorischen Synzytial Viren erstmals in einer Phase II Klinischen Studie getestet. Es hemmt spezifisch den Viruseintritt in die Wirtszelle und bewirkt einen raschen Rückgang der Virusvermehrung bei infizierten Probanden (DeVincenzo JP, Aug, 2014).

Das Respiratorische Synzytial Virus (RSV) ist die Hauptursache für schwere Atemwegserkrankungen bei Kleinkindern. Weltweit ist die Durchseuchung mit RSV im Erwachsenenalter nahezu 100% und praktisch jedes Kind hat bereits im Alter von 3 Jahren eine RSV-Infektion durchgemacht. Reinfektionen kommen im Laufe des gesamten Lebens immer wieder vor, doch treten schwere Atemwegserkrankungen meistens im Rahmen der Erstinfektion im ersten Lebenshalbjahr auf. Auch bei Senioren und Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz verursacht das Virus schwerverlaufende, zum Teil lebensbedrohliche Atemwegserkrankungen. Trotz seiner großen Bedeutung gibt es auch fast 60 Jahre nach der Entdeckung des Virus keine Impfung oder kausale Therapie. Zur Prävention steht Kindern das Antikörperpräparat Palivizumab (Synagis) zur Verfügung, allerdings nur jenen mit dem höchsten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung. Das sind Frühgeborene und Kinder mit angeborenen Herzfehlbildungen oder bronchopulmonaler Dysplasie. Palivizumab wird einmal pro Monat für die Dauer der RSV-Saison (November bis April) verabreicht. Die Wirksamkeit dieses Antikörpers beruht darauf, dass seine Bindung an das RSV-Fusionsprotein die Verschmelzung der Virusmembran mit der

Plasmamembran blockiert, und dadurch die Virusaufnahme in die Wirtszelle verhindert wird. Erst kürzlich konnte die Struktur dieses Proteins an der Virusoberfläche entschlüsselt werden (McLellan JS, Science, May, 2013). Damit weiß man nun, welche Elemente des Proteins an der viralen Membranfusion beteiligt sind und wo sich Epitope für neutralisierende Antikörper befinden. Wie dieselben Forscher kurze Zeit später an Mäusen zeigten, eignet sich das Protein hervorragend als Impfstoff, um hochpotente neutralisierende Antikörper zu induzieren (McLellan JS, Science Nov, 2013). Damit wurde das Protein zu einem der vielversprechendsten Impfstoffkandidaten. Es liefert auch neue Ansatzpunkte zur Herstellung potenterer Antikörper für die passive Immunisierung bei Risikokindern und eine strukturelle Basis für die Entwicklung antiviraler Medikamente.

Da das Fusionsprotein relativ gut konserviert ist und seine Struktur unter den Vertretern der Paramyxoviren sehr ähnlich ist, könnten die Ergebnisse auch für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen nahe verwandte Viren wie zum Beispiel humane Metapneumoviren, Parainfluenza- oder Masernviren nützlich sein. Was RSV betrifft, so befinden sich zumindest 4 Fusionshemmer in der präklinischen Erprobungsphase, und auch die in der aktuellen klinischen Studie untersuchte Substanz mit der vorläufigen Bezeichnung GS-5860 blockiert die Fusion des Virus mit der Wirtszelle. Nachdem sich der Wirkstoff in einer Phase I Studie als sicher erwiesen hat, wurde nun eine Folgestudie zur Bestimmung seiner Wirksamkeit durchgeführt. In der Quarantänestation des Le Bonheur Children's Hospital in Memphis/ Tennessee wurden 140 Erwachsene getestet, die sich alle mit einem in Tennessee zirkulierenden RSV-Stamm infizieren ließen. 5 Tage nach der Infektion erhielt eine Gruppe von Testpersonen den Wirkstoff GS-5806 für die Dauer von 1-5 Tagen, die andere Gruppe ein Placebo. Das Ergebnis: Personen, die das Medikament erhielten, hatten eine signifikant niedrigere Viruslast und weniger Krankheitssymptome, wie Husten oder Halsschmerzen als die Personen in der Placebogruppe. Inzwischen wird die Wirkung des Medikaments bereits an Patienten getestet, die mit einer schweren RSV-Erkrankung hospitalisiert werden. Für den Erfolg der antiviralen Therapie ist - ähnlich wie bei der Influenza - ein früher Therapiebeginn entscheidend. Daher wird für den Einsatz des Medikaments eine möglichst rasche und spezifische Virusdiagnostik hilfreich sein, die bei Erkrankten mittels PCR aus dem respiratorischen Sekret innerhalb von wenigen Stunden möglich ist. Zum Glück dürfte das Zeitfenster für den Behandlungsbeginn bei einer RSV-Infektion größer sein als

bei der Influenza. Vergleichende Untersuchungen zeigen nämlich, dass sich das RSV im Unterschied zur Influenza langsamer vermehrt (Bagga B, Antiviral Therapy 2013). Damit wäre mehr Zeit, um bei Patienten mit einer RSV-Erkrankung schwere Krankheitsverläufe wie eine Pneumonie oder Ateminsuffizienz durch eine medikamentöse Therapie zu verhindern. Es wird sich zeigen, welchen Patienten sie den größten Nutzen bringt.